

首发未用药精神分裂症患者脑内神经生化代谢物与认知功能的相关性

袁念 袁廉 王碧馨 吕笑丽 宋慧慧 李哲 杜向东

215008 苏州市广济医院 苏州大学附属广济医院

通信作者: 杜向东, Email: xiangdong-du@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.04.002

【摘要】目的 探讨首发未经治疗的精神分裂症患者用药前脑内神经生化代谢物质的特点及其与认知功能之间的相关性。**方法** 纳入首发未治精神分裂症患者33例(男性19例、女性14例)作为研究组,对照组为符合纳入标准的健康成人33人(男性14名、女性19名)。采用单体素氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)检测左侧前额叶和丘脑N-乙酰基天门冬氨酸(NAA)、胆碱复合物(Cho)、肌酸复合物(Cr)与磷酸化肌酸复合物(Cr2)的水平,并计算NAA/Cr值、Cho/Cr值、Cr2/Cr值、NAA/Cho值。选取剑桥神经心理自动化成套测试(CANTAB)中的图形识别记忆(PRM)延迟再识别正确率评定其认知功能。**结果** 研究组左侧前额叶Cr2/Cr值(1.15 ± 0.87)高于对照组(0.72 ± 0.46),差异有统计学意义($P < 0.05$)。左侧前额叶NAA/Cr值、Cho/Cr值、NAA/Cho值以及丘脑NAA/Cr值、Cho/Cr值、Cr2/Cr值、NAA/Cho值与对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。CANTAB认知测试中PRM正确率,研究组为(82.81 ± 15.44)%低于对照组的(95.20 ± 6.26)%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson相关分析发现,研究组左侧前额叶Cho/Cr值与PRM正确率呈负相关($r = -0.424, P < 0.05$),NAA/Cho值与PRM正确率呈正相关($r = 0.473, P < 0.01$)。研究组左侧前额叶NAA/Cr值、Cho/Cr值与PANSS总分呈正相关($r = 0.538, 0.450, P < 0.01$)。**结论** 首发未治精神分裂症患者用药前存在认知功能缺陷,其左侧前额叶部分神经生化代谢物质神经元细胞膜磷酸化水平在用药前就出现了异常。提示首发未治精神分裂症患者用药前的认知功能损害与前额叶神经生化代谢功能异常存在一定的相关性。

【关键词】 精神分裂症; ¹H-MRS; 神经生化代谢物; 认知功能

基金项目: 苏州市精神疾病临床医学中心(Szxx201509); 苏州市生物精神病学研究重点实验室(SZS201722); 苏州市“科教兴卫”青年科技项目(kjxw2015032)

Correlation of neurobiochemical metabolites and cognitive function in first-episode drug-naive schizophrenia patients Yuan Nian, Yuan Lian, Wang Bixin, Lyu Xiaoli, Song Huihui, Li Zhe, Du Xiangdong
Guangji Hospital of Suzhou City, Guangji Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215008, China
Corresponding author: Du Xiangdong, Email: xiangdong-du@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the characteristics of neurobiochemical metabolites in the forebrain of patients with first-episode drug-naive schizophrenia and their correlation with cognitive function. **Methods** The study group included 33 patients (19 males and 14 females) of the first-episode drug-naive schizophrenic patients. The control group recruited 33 healthy adults (14 males and 19 females) who met the inclusion criteria. The levels of N-acetyl aspartate (NAA), choline complex (Cho), creatine (Cr) in the left prefrontal and thalamus were measured by hydrogen-proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) The level of complex (Cr) and phosphorylated creatine complex (Cr2), and calculate the NAA/Cr value, Cho/Cr value, Cr2/Cr value, NAA/Cho value. The Cognitive Function was evaluated by a Graphic Recognition Memory (PRM) test module in the Cambridge Neuropsychological Automated Complete Test (CANTAB). **Results** The Cr2 / Cr value (1.15 ± 0.87) in the left frontal lobe of the study group was higher than that in the control group (0.72 ± 0.46), and the difference was statistically difference ($P < 0.05$). There were no significant differences in NAA/Cr value, Cho/Cr value, NAA/Cho value, and NAA/Cho value, Cho/Cr value, Cr2/Cr value, NAA/Cho value ($P > 0.05$). The correct rate of PRM in CANTAB cognitive test was lower in patients (82.81 ± 15.44)% than in controls (95.20 ± 6.26)%, with significant difference ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed

that the PRM correct rate was negatively correlated with the left frontal lobe Cho/Cr value ($r=-0.424$, $P < 0.05$) and positively correlated with the left prefrontal NAA/Cho value ($r=0.473$, $P < 0.01$). PANSS total score was positively correlated with the left frontal lobe NAA/Cr value ($r=0.538$, $P < 0.01$) and positively correlated with the left prefrontal Cho/Cr value ($r=0.450$, $P < 0.01$). **Conclusions** The left frontal lobe part of the neurobiochemical metabolites were lower than the normal control group, suggesting that patients with first-episode schizophrenia neuronal cell membrane phosphorylation before treatment appeared abnormal. Correlation analysis further confirmed that the cognitive function of patients with first-episode schizophrenia before medication was correlated with the presence of prefrontal-related brain function.

【Key words】 Schizophrenia; $^1\text{H-MRS}$; Neurobiochemical metabolites; Cognitive function

Fund programs: Suzhou Psychosis Clinical Medicine Center (Szzx201509); Suzhou Key Laboratory of Biological Psychiatry (SZS201722); Youth Science Project of Science and Education for Health Promoting of Suzhou (kjsx2015032)

精神分裂症是一组病因未明的重性精神病,多在青壮年缓慢或亚急性起病,是以基本个性改变,思维、情感、行为的分裂,精神活动与环境的不协调为主要特征的一类最常见的精神疾病。患者一般意识清楚,智能基本正常,但部分患者在疾病过程中会出现认知功能的损害^[1]。磁共振波谱分析(MRS)是测定活体内某一特定组织区域化学成分的唯一的无损伤技术,是近年来一种新型的高科技影像学检查方法,是 20 世纪 80 年代初开始应用于临床的医学影像诊断新技术。它具有无电离辐射性(放射线)损害;无骨性伪影;能多方向(横断、冠状、矢状切面等)和多参数成像;高度的软组织分辨能力等独特的优点。目前临床上主要应用的有 $^1\text{H-MRS}$ 和 $^3\text{P-MRS}$ 。其中以 $^1\text{H-MRS}$ 在临床上的应用最为成熟、广泛^[2]。本研究对 33 例首发未治的精神分裂症患者进行了认知功能检测,同时对患者的不同脑区的代谢物进行了检测,并以健康成人为对照,探索首发未治精神分裂症脑内代谢物和认知功能的相关性。

对象与方法

1. 研究对象: (1) 研究组: 经伦理委员会批准,患者选自苏州市广济医院 2015 年 7 月—2016 年 12 月的住院患者,共 33 例。入组标准: ①符合国际疾病分类编码(ICD-10)的精神分裂症诊断标准,由 2 名以上主治医师确诊,同时阴性与阳性症状量表(PANSS)总分 ≥ 60 分; ②首次发病,年龄 18~60 岁,既往从未用过任何抗精神病药、抗抑郁药、苯二氮草类或其他影响中枢神经系统的药物,未进行过电休克治疗; ③无器质性及其他精神疾病; ④获得受试者、或家属、或监护人等的书面知情同意; ⑤右利手。(2) 对照组: 经伦理委员会批准,健康对照者选自 2015 年 10 月—2016 年 1 月的社会健康体检的人员,自愿参加研究,共 33 人,他们均为右利手,无精神、心理等方面的疾患;均获书面知情同意书,相互间无亲属关系。

2. 方法: (1) $^1\text{H-MRS}$ 检查: 采用西门子公司 1.5 T 超导磁共振成像系统,采用专用头颅线圈,以 TSE 序列行 MRI 常规扫描,排除脑部病变后进行 $^1\text{H-MRS}$ 扫描($\text{TR}=1\ 500\ \text{ms}$, $\text{TE}=135\ \text{ms}$, $\text{FA}=90^\circ$),采用 3 轴(X 轴, Y 轴, Z 轴)定位。定位后选定感兴趣区(VOI: $20\ \text{mm} \times 20\ \text{mm} \times 20\ \text{mm}$),避开颅骨、脂肪、气腔及脑脊液等结构,并使用饱和带以避免周围组织对检查结果的影响。前额叶选取左侧侧脑室前角的前方白质区并避开脑沟和侧脑室前角内脑脊液的影响,丘脑选取左侧脑室后角的前方。体素内匀场、水抑制均由扫描程序自动完成。扫描完成后使用随机 LEONARDO 程序进行基线、相位校正。观察的代谢指标: 乙酰天门冬氨酸盐(N-acetylaspartate, NAA)、胆碱(Choline, Cho)、肌酸(Creatine, Cr)、磷酸化肌酸复合物(Cr2)等,并计算 NAA/Cr、Cho/Cr、NAA/Cho、Cr2/Cr 的比值。Cr 作为能量代谢产物,由于其浓度在各种状态包括病理状态下量化相对恒定,常被作为参照物。故 Cho/Cr、NAA/Cr 与 Cr2/Cr 比值可以更客观地反映 Cho、NAA 和 Cr2 的变化。所有扫描均由同一经验丰富的放射科医师操作,并将全部图像录于光盘,在同一时间进行测量。(2) 剑桥神经心理自动化成套测试(Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery, CANTAB): 选取图形识别记忆(PRM)测试模块(延迟记忆)再识别正确率。PRM 测试反映即时和延迟视觉记忆功能。包括 2 个阶段: 第 1 阶段以每秒 1 幅图的速度呈现 12 幅图,呈现完成后,要求被测试者从 2 幅图中选出见过的 1 幅(其中一幅出现过,另一幅没有出现过); 第 2 阶段仍以每秒 1 幅图的速度呈现 12 幅图形,半小时以后再对出现过的图形进行选择。测试指标潜伏时间和再识别率。本研究选择再识别率作为研究指标。(3) 疾病的诊断、 $^1\text{H-MRS}$ 检查及临床症状量表评估均在入院后首次服药前完成。临床量表评估包括 PANSS、社

会功能缺陷量表(SDSS)、临床不良反应量表(TESS)。所有入组者的CANTAB测试和量表评定均由两名主治医师以上级别的医生共同进行评定,且在检查前对检查者进行统一培训,做到熟练掌握检查项目及评分标准,并进行一致性检验, Kappa值为0.88~0.93。

3. 统计学方法: 采用SPSS 23.0软件进行统计分析。一般资料采用描述性分析。计量资料的描述用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 相关性分析采用 Pearson 相关分析。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组研究对象一般资料比较: 见表1。研究组与对照组的性别、年龄、受教育程度差异无统计学意义(*P* > 0.05), 具有可比性。CANTAB测试中PRM延迟再识别正确率研究组的低于对照组, 且有统计学意义(*P* < 0.05)。

2. 两组研究对象左前额叶、左丘脑代谢物相对浓度比较: 见图1, 表2。研究组的Cr2/Cr比值高于对照组(*P* < 0.05)。研究组和对照组的脑内左侧丘脑白质区代谢物相对浓度比较, 研究组与对照组之间差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。

3. 研究组左前额叶、左丘脑代谢物相对浓

表1 两组研究对象一般资料比较

项目	研究组(n=33)	对照组(n=33)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别(例)				
男	14	19	1.515	0.218
女	19	14		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	29.45 ± 8.59	24.24 ± 2.22	0.396	0.639
受教育程度(例)				
大学本科及以上	14	12	1.452	0.233
中专高中	6	10		
初中及以下	13	11		
PANSS(分, $\bar{x} \pm s$)	84.79 ± 17.05	-	-	-
PRM(延迟)正确率 (%, $\bar{x} \pm s$)	95.20 ± 6.26	82.81 ± 15.44	-4.27	

度与认知功能和症状的相关性: 见表3。研究组CANTAB中PRM延迟再识别正确率和左前额叶代谢物相对浓度Cho/Cr呈负相关, 和NAA/Cho呈正相关; PANSS总分和左前额叶代谢物相对浓度NAA/Cr、Cho/Cr呈正相关。

讨 论

精神分裂症是由一组症状群所组成的临床综合征, 为多因素的疾病。精神分裂症患者认识缺陷的发生率较高, 约80%患者出现认知功能障碍, 如短时记忆、工作记忆、选择性注意、学习和执行功能等

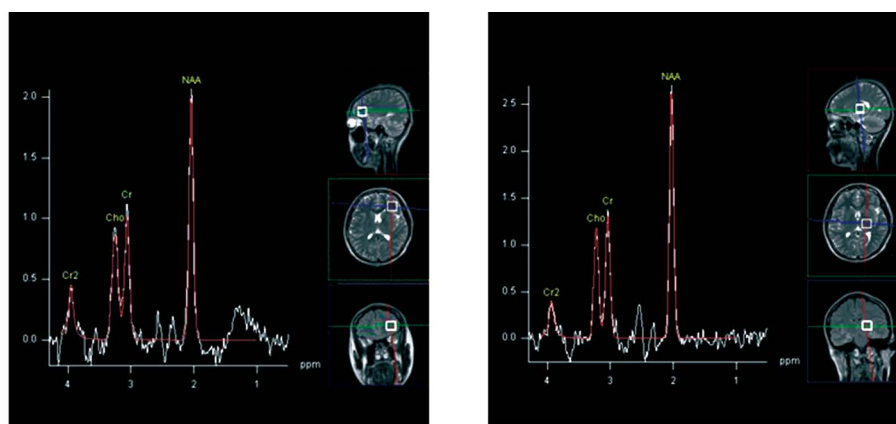


图1 ¹H-MRS检测首发精神分裂症脑内神经生化代谢物质

表2 两组研究对象左前额叶、左丘脑代谢物相对浓度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	左前额叶				左丘脑			
		NAA/Cr	Cho/Cr	NAA/Cho	Cr2/Cr	NAA/Cr	Cho/Cr	NAA/Cho	Cr2/Cr
对照组	33	1.48 ± 0.49	0.89 ± 0.36	1.79 ± 0.58	0.72 ± 0.46	1.78 ± 0.90	1.10 ± 0.70	1.91 ± 0.81	0.65 ± 0.24
研究组	33	1.58 ± 0.62	0.97 ± 0.33	1.57 ± 0.35	1.15 ± 0.87	2.28 ± 2.84	1.42 ± 1.97	1.79 ± 0.45	0.76 ± 0.26
<i>t</i> 值		0.74	1.00	-1.86	2.48*	0.96	0.90	-0.75	1.73

注: **P* < 0.05

表3 研究组左侧前额叶、丘脑白质区代谢物相对浓度与认知功能和症状的相关性分析(r 值)

项目	左丘脑				左前额叶			
	NAA/Cr	Cho/Cr	Cr2/Cr	NAA/Cho	NAA/Cr	Cho/Cr	Cr2/Cr	NAA/Cho
PRM(延迟)正确率	-0.121	-0.424 ^b	0.100	0.473 ^a	-0.021	-0.065	-0.264	0.047
PANSS总分	0.538 ^a	0.450 ^a	0.292	-0.125	-0.164	-0.171	0.216	-0.064

注: ^a $P < 0.01$; ^b $P < 0.05$

认知缺陷。近年来,人们特别关注精神分裂症认知功能障碍是否是疾病本身的特质性改变,与患者精神病的发作阶段无关^[3]。MRS是目前能够进行活体组织内化学物质无创性检测的唯一方法。普通MRI提供的是组织的形态信息,而MRS则可提供组织的代谢信息,为精神分裂症的病理生理机制的研究提供了一种新手段^[4]。¹H-MRS可检测到的脑内神经生化代谢物主要包括:NAA、谷氨酸类化合物(Glx)、Cr、肌醇(MI)、Cho等^[5]。认知功能检测工具中,CANTAB是一个计算机化、不受语言和文化影响的神经心理认知测试工具,绝大多数操作任务是非语言性,包括几何图形和简单图案以及机器提示音等,与传统认知测评工具相比,具有更高的可比性和灵敏性^[6]。

本研究发现,研究组和对照组的脑内前额叶白质区代谢物相对浓度比较,研究组的Cr2/Cr比值高于对照组。Cr2是肌酸磷酸化的复合产物,提示首发精神分裂症患者的神经元细胞膜磷酸化水平出现异常,这可能与神经元细胞膜内的突触囊泡、运输和分泌囊泡以及出现小的磷酸化蛋白增加有关。研究组左侧前额叶NAA/Cr值、Cho/Cr值、NAA/Cho值以及丘脑NAA/Cr值、Cho/Cr值、Cr2/Cr值、NAA/Cho值与对照组比较差异无统计学意义。这和Wood等^[7]研究结果相同,该研究对56例的首发精神分裂症患者的脑左侧额叶背外侧区及左内侧颞叶进行了¹H-MRS扫描,并没有发现NAA/Cr、Cho/Cr等代谢物的相对浓度与健康对照组的差异。但是既往有部分研究提示精神分裂症患者的左侧前额叶和双侧丘脑的NAA/Cr值较健康对照组显著降低,这些研究提示了精神分裂症患者的前额叶和丘脑可能存在不同程度的神经元功能、活力、完整性及神经胶质增生等功能异常或结构损害^[8]。本研究主要研究对象为首发精神分裂症患者,与既往研究存在一定的差异。这可能和精神分裂症的病程不一致有关,可能随着病程的进一步发展,前额叶和丘脑的神经元功能的异常和结构的损害将逐渐体现出来。

本研究中,研究组CANTAB中PRM(延迟)正确率低于对照组。PRM测试主要反映大脑视觉记忆

功能,其中,延迟视觉识别记忆反映大脑的一种长时记忆,表现为视觉信息编码和再提取过程,可能反映大脑内额颞叶的相关功能,尤其是海马旁回皮质及海马的区域^[9]。Hutcherson等^[10]通过神经影像学提示,首发精神分裂症患者存的海马(包括内侧颞叶皮质)功能及结构异常,该研究提示精神分裂症的长时记忆功能的损害更加明显,同时可能有特殊的脑病理性改变。另有研究提示,精神分裂症患者存在视觉记忆、语言、执行功能、注意力、精神运动等认知功能维度存在广泛损害,这些损害不仅存在与发病前和发病时,也存在与临床症状缓解期^[11]。本研究结果和既往的研究结果一致,提示首发未经治疗的精神分裂症患者存在视觉记忆损害,且并非药物等因素导致的继发性改变。

本研究的相关性分析提示,研究组CANTAB中PRM(延迟)正确率与左前额叶代谢物相对浓度Cho/Cr呈负相关,而与NAA/Cho呈正相关。既往研究提示精神分裂症患者NAA的绝对浓度的水平降低反映导致代谢率低下,从而影响神经网络的正常发挥,进一步导致认知功能的损害^[12]。本研究进一步认证了大脑左前额叶区的神经生化代谢物的低下可能与认知功能下降存在一定的相关性。与Edwards等^[13]和Jarskog等^[14]运用功能磁共振成像技术提示了首发精神分裂症患者的认知功能与前额叶相关脑区功能有相关性的结果一致。同时本研究的研究组左前额叶的NAA/Cr和Cho/Cr的相对浓度与PANSS总分呈正相关;相关性结果提示精神分裂症的临床症状可能与左前额叶的代谢功能下降有关。既往的研究也表明精神分裂症患者的临床症状与大脑的功能代谢功能改变有一定的关系^[15]。Andreasen^[16]研究显示,NAA的绝对浓度下降程度与慢性精神分裂症患者症状严重程度变化显著相关,前额叶NAA的绝对浓度低,相应的PANSS总分值也低,该研究提示脑内特别是前额叶NAA的水平可能作为反映慢性精神分裂症病情的严重程度的一个指标。本研究为首发精神分裂症,结果显示在疾病早期就存在神经生化代谢物的异常和症状存在相关性,提示NAA有可

能作为精神分裂症严重程度的一个重要的生物学指标。但是本研究中研究组的左前额叶脑区的NAA/Cr、Cr2/Cr及左丘脑区的NAA/Cr、Cho/Cr、Cr2/Cr、NAA/Cho的相对浓度与PRM正确率、PANSS总分之间未发现相关性,这可能提示两者的病理基础可能并不完全相同。这与既往研究结果不一致,部分研究认为精神分裂症患者左侧前额叶NAA/Cr值与听觉词语记忆测验中的言语学习和记忆成绩存在相关性^[17]。相关差异可能由于认知测评工具的不同所致。目前关于精神分裂症脑内代谢产物和认知功能、临床症状的相关性尚有异议,本研究为讨论其相关性做了有意义的尝试。

综上所述,首发未治精神分裂症患者用药前部分脑内神经生化代谢物存在异常,且其左侧前额叶部分神经元细胞膜磷酸化水平在用药前就出现了异常。研究组CANTAB认知测试PRM(延迟)识别正确率低于对照组,进一步论证了精神分裂症患者在未经治疗前就存在长时记忆的认知功能缺陷。相关性分析进一步证实,首发未治精神分裂症患者用药前的认知功能与前额叶相关脑区代谢功能的存在一定的相关性。本研究设计为病例-对照的横断面研究,主要不足:样本量较小,且仅为基线期研究。今后拟扩大样本并随访研究,进一步探索治疗前后患者脑内代谢产物和认知功能的改变。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究设计为杜向东,论文撰写为袁念,论文修订为杜向东、袁廉、王碧馨、吕笑丽、宋慧慧、李哲

参 考 文 献

- [1] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社: 503.
- [2] Poels EM, Kegeles LS, Kantrowitz JT, et al. Glutamatergic abnormalities in schizophrenia: a review of proton MRS findings[J]. Schizophr Res, 2014, 152(2/3): 325-332. DOI: 10.1016/j.schres.2013.12.013.
- [3] 张维熙, 沈渔邨, 李淑然. 中国七个地区精神疾病流行病学调查[J]. 中华精神科杂志, 1998, 31(2): 69. DOI: 10.3760/j.issn: 1006-7884.1998.02.002.
Zhang WX, Shen YC, Li SY. Epidemiological survey of mental disorders in seven regions of China[J]. Chin J Psychiatry, 1998, 31(2): 69.
- [4] Bustillo JR, Patel V, Jones T, et al. Risk-Conferring Glutamatergic Genes and Brain Glutamate Plus Glutamine in Schizophrenia[J]. Front Psychiatry, 2017, 8: 79. DOI: 10.3389/fpsyt.2017.00079.
- [5] Granata F, Pandolfo G, Vinci S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) in chronic schizophrenia. A single-voxel study in three regions involved in a pathogenetic theory[J]. Neuroradiol J, 2013, 26(3): 277-283. DOI: 10.1177/197140091302600304.
- [6] Kanchanatawan B, Thika S, Anderson G, et al. Affective symptoms in schizophrenia are strongly associated with neurocognitive deficits indicating disorders in executive functions, visual memory, attention and social cognition[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 80(Pt C): 168-176. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.031.
- [7] Wood SJ, Berger G, Velakoulis D, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals[J]. Schizophr Bull, 2003, 29(4): 831-843.
- [8] Sanches RF, Crippa JA, Hallak JE, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe in schizophrenics: a critical review of the methodology[J]. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo, 2004, 59(3): 145-152. DOI: /S0041-87182004000300010.
- [9] Milner D. Cognitive neuroscience: the biology of the mind and findings and current opinion in cognitive neuroscience[J]. Trends Cogn Sci, 1998, 2(11): 463.
- [10] Hutcheson NL, Reid MA, White DM, et al. Multimodal analysis of the hippocampus in schizophrenia using proton magnetic resonance spectroscopy and functional magnetic resonance imaging[J]. Schizophr Res, 2012, 140(1/3): 136-142. DOI: 10.1016/j.schres.2012.06.039.
- [11] 刘璇, 王惠玲. 精神分裂症患者认知障碍及其功能磁共振研究进展[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2009, 18(10): 959-960. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2009.10.037.
Liu X, Wang HL. The Progress of Cognitive Impairment and Functional Magnetic Resonance in Patients with Schizophrenia[J]. Chin J Behav Med & Brain Sci, 2009, 18(10): 959-960.
- [12] 段惠峰, 甘景梨, 杨家明, 等. 男性精神分裂症患者前额叶质子波谱特点及其与执行功能的关系[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2010, 36(3): 161-164. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2010.03.009.
Duan HF, Gan JL, Yang JM, et al. Prefrontal proton spectral characteristics and its relationship with executive function in male schizophrenia[J]. Chinese Journal of Neuropsychiatry, 2010, 36(3): 161-164.
- [13] Edwards BG, Barch DM, Braver TS. Improving prefrontal cortex function in schizophrenia through focused training of cognitive control[J]. Front Hum Neurosci, 2010, 4: 32. DOI: 10.3389/fnhum.2010.00032.
- [14] Jarskog LF, Dong Z, Kangarlou A, et al. Effects of davunetide on N-acetylaspartate and choline in dorsolateral prefrontal cortex in patients with schizophrenia[J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(7): 1245-1252. DOI: 10.1038/npp.2013.23.
- [15] Schwerk A, Alves FD, Pouwels PJ, et al. Metabolic alterations associated with schizophrenia: a critical evaluation of proton magnetic resonance spectroscopy studies[J]. J Neurochem, 2014, 128(1): 1-87. DOI: 10.1111/jnc.12398.
- [16] Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly[J]. Arch Gen Psychiatry, 1999, 56(9): 781-787.
- [17] Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, et al. Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode neuroleptic-naive and chronic medicated schizophrenic patients: a proton magnetic resonance spectroscopy study[J]. J Psychiatr Res, 2007, 41(8): 625-634. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2006.07.002.

(收稿日期: 2018-02-07)

(本文编辑: 赵静姝)